

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/066044 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/36,
A61P 11/00, 11/08

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00961

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. Januar 2003 (31.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
102 05 274.3 8. Februar 2002 (08.02.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
(DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

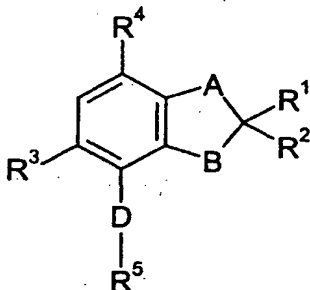
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEADE, Christopher,
John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 Bingen
(DE). PAIRET, Michel [FR/DE]; Birkenharderstrasse
6, 88400 Biberach (DE). PIEPER, Michael, P. [DE/DE];
Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NEW MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING HETEROCYCLICAL COMPOUNDS IN ADDITION TO AN-
TICHOLINERGICS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN ENTHALTEND NEBEN ANTICHOLINERGIKA HETERO-
CYCLISCHE VERBINDUNGEN



(2)

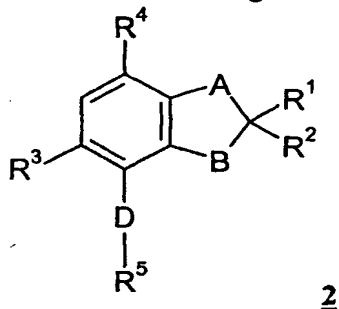
(57) Abstract: The invention relates to novel medicinal compositions on the ba-
sis of anticholinergics (1) and compounds of formula (2), in which the radicals
A, B, D, R¹, R², R³, R⁴, and R⁵ can have the meanings mentioned in the claims
and the description, methods for the production thereof, and the use thereof for
treating respiratory diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arznei-
mittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika 1 und Verbindungen der
Formel (2), worin die Reste A, B, D, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen
und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu
deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegser-
krankungen.

WO 03/066044 A1

Neue Arzneimittelkompositionen enthaltend neben Anticholinergika heterocyclische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika 1 und heterocyclischen Verbindungen der Formel 2

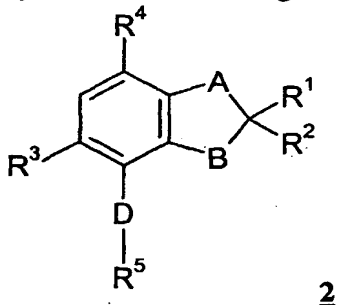


worin die Reste A, B, D, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

10

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und den heterocyclischen Verbindungen der Formel 2



worin die Reste A, B, D, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Die Verbindungen der Formel 2 sind aus der WO 96/36624 bekannt.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt, insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum gemeinsam mit einer oder mehrerer, bevorzugt einer

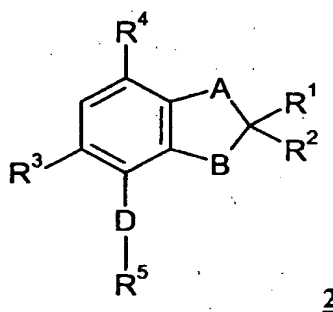
Verbindung der Formel 2 zur Anwendung gelangen. Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist.

5

Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer einzigen Formulierung.

10

Dementsprechend betrifft ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum 1 in Kombination mit einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2

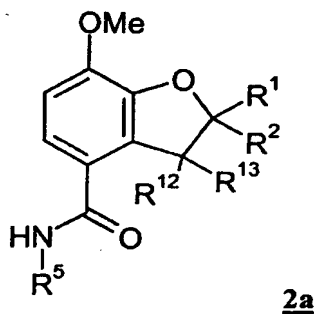


15

worin

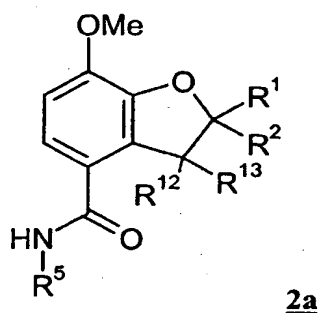
- R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Butyl, i-Butyl, Phenyl, 2-Ethylphenyl, 2-i-Propylphenyl, Benzyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, -CO-Phenyl, CN, oder gemeinsam mit R^2 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
- 20 R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder gemeinsam mit R^1 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke, oder gemeinsam mit R^{13} eine Einfachbindung oder eine Butylenbrücke;
- R^3 Wasserstoff;
- R^4 Methoxy;
- 25 R^5 Cyclohexyl, Phenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 4-Methoxycarbonylphenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, CN, -COOH, -COOMe, -COOEt, 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl, 4-Pyridyl oder 4-Pyridyl-N-oxid;
- A Sauerstoff oder -CH₂-;
- B Sauerstoff oder eine der Gruppen -C(R¹²)(R¹³)- oder -CH(R¹⁵)-CH(R¹⁷)-;

- D eine Gruppe ausgewählt aus $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH(Ph)-CH}_2-$, $-\text{CONH-}$, $-\text{CO-CH}_2-$, $-\text{CH=CH-}$, $-\text{C(Ph)=CH-}$, $-\text{C(CR}^{18}\text{)(CR}^{19}\text{)-X-}$, $-\text{C(R}^{19a}\text{)=Y-}$, $-\text{C}\equiv\text{C-}$ oder Phenylen;
- R¹² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl oder $-\text{CH}_2\text{-COR}^x$;
- 5 R¹³ Wasserstoff oder
gemeinsam mit R² eine Einfachbindung oder eine Butylenbrücke;
- R¹⁵ Wasserstoff oder
gemeinsam mit R¹⁷ eine Einfachbindung;
- 10 R¹⁷ Wasserstoff oder
gemeinsam mit R¹⁵ eine Einfachbindung;
- R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl;
- R¹⁹ Wasserstoff, Methoxy, Phenyl oder CN;
- R^{19a} Wasserstoff, Methyl oder Phenyl;
- R^x Hydroxy, Ethoxy, Benzyloxy, 2-Phenylethyloxy, 4-Methylpiperazin-1-yl,
15 4-Phenylpiperazin-1-yl, N-Tetrahydroisochinoliny, -NH-Phenyl, -NH-Benzyl,
-NH-CH₂-(4-Methoxyphenyl), -NH-CH₂-(4-Fluorphenyl),
-NH-CH₂-(4-Chlorphenyl), -NH-CH₂-(2-Chlorphenyl), -NH-(3-pyridyl)-,
-NH-CH₂-(2-pyridyl), -NH-CH₂-(3-pyridyl), -NH-CH₂-(4-pyridyl),
-NH-(3,5-dichlorpyridin-4-yl) oder -NH-(2-pyrimidinyl);
- 20 X $-\text{CH}_2-$, $-\text{S-}$ oder $-\text{NH-}$
- Y CH, CCN, CCOEt oder CHCONH bedeuten können, gegebenenfalls in Form der
einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls
in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 25 Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in denen R³ Wasserstoff und R⁴ Methoxy
bedeutet und in denen A für Sauerstoff, B für die Gruppe $-\text{C(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)-}$ und D für die
Gruppe $-\text{CONH-}$ steht, weisen die allgemeine Formel 2a



auf.

- Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel,
gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum 1 in Kombination mit
5 einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2a

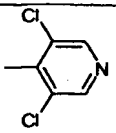
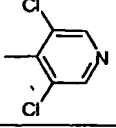
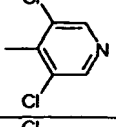
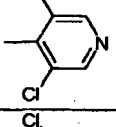
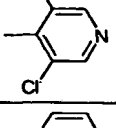
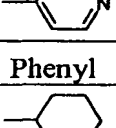
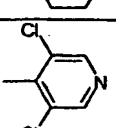
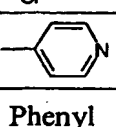
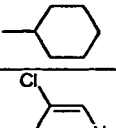
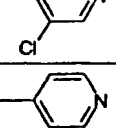

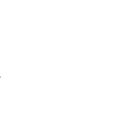


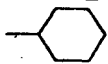
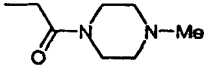
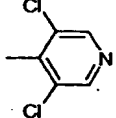
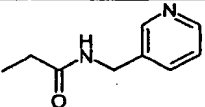
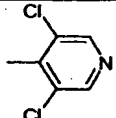
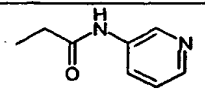
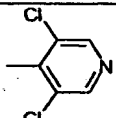
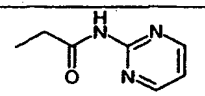
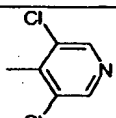
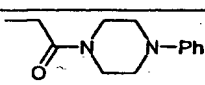
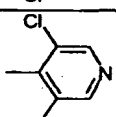
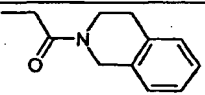
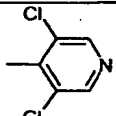
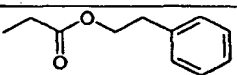
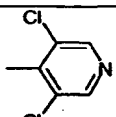
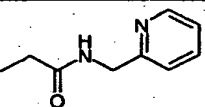
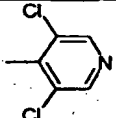
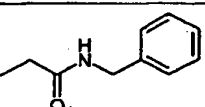
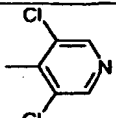
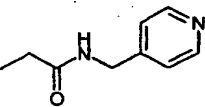
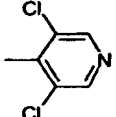
worin

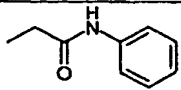
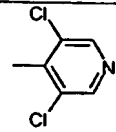
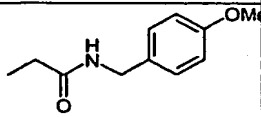
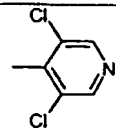
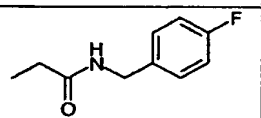
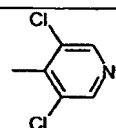
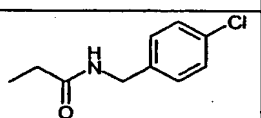
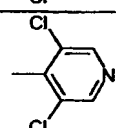
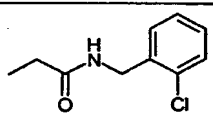
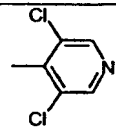
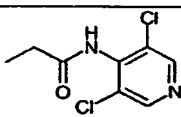
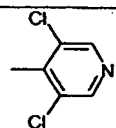
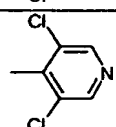
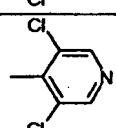
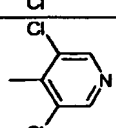
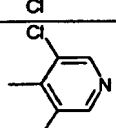
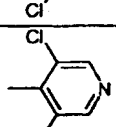
- R^1 Wasserstoff, n-Butyl, Benzyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, -CO-Phenyl oder CN;
10 R^2 Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{13} eine Einfachbindung;
 R^5 Cyclohexyl, Phenyl, 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
 R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl oder -CH₂-COR^x;
 R^{13} Wasserstoff oder gemeinsam mit R^2 eine Einfachbindung;
 R^x Hydroxy, Ethoxy, Benzyloxy, 2-Phenylethoxy, 4-Methylpiperazin-1-yl,
15 4-Phenylpiperazin-1-yl, N-Tetrahydroisochinoliny, -NH-Phenyl, -NH-Benzyl,
-NH-CH₂-(4-Methoxyphenyl), -NH-CH₂-(4-Fluorphenyl),
-NH-CH₂-(4-Chlorphenyl), -NH-CH₂-(2-Chlorphenyl), -NH-(3-pyridyl)-,
-NH-CH₂-(2-pyridyl), -NH-CH₂-(3-pyridyl), -NH-CH₂-(4-pyridyl),
-NH-(3,5-dichlorpyridin-4-yl) oder -NH-(2-pyrimidinyl) bedeuten können,
20 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder
Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen
Säureadditionssalze.

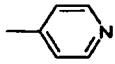
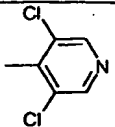
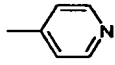
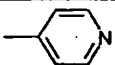
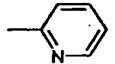
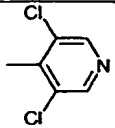
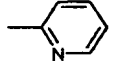
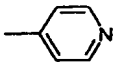
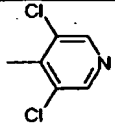
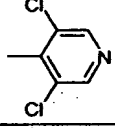
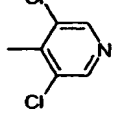
- Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches neben
25 einem Anticholinergikum 1 eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der allgemeinen
Formel 2a enthält, die ausgewählt ist aus den Verbindungen gemäß Tabelle 1.

Tabelle 1: Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel **2a**

Beispiel	R ¹	R ²	R ¹³	R ¹²	R ⁵
1	-H	-H	-H	-H	
2	-H	-H	-H	-Me	
3	-H	-H	-H	-Et	
4	-H	-H	-H	-iso-Pr	
5	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ -Et	
6	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ -Et	
7	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ -Et	Phenyl
8	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ -Et	
9	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ H	
10	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ H	
11	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ H	Phenyl
12	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ H	
13	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ Benzyl	
14	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ Benzyl	

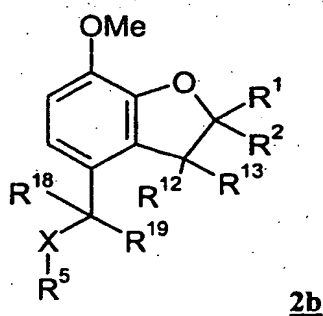
15	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ Benzyl	Phenyl
16	-H	-H	-H	-CH ₂ CO ₂ Benzyl	
17	-H	-H	-H		
18	-H	-H	-H		
19	-H	-H	-H		
20	-H	-H	-H		
21	-H	-H	-H		
22	-H	-H	-H		
23	-H	-H	-H		
24	-H	-H	-H		
25	-H	-H	-H		
26	-H	-H	-H		

27	-H	-H	-H		
28	-H	-H	-H		
29	-H	-H	-H		
30	-H	-H	-H		
31	-H	-H	-H		
32	-H	-H	-H		
33	-H	Einfachbindung		-H	
34	-CN	Einfachbindung		-H	
35	-CO-Phenyl	Einfachbindung		-H	
36	-n-Butyl	Einfachbindung		-H	
37	-Benzyl	Einfachbindung		-H	

38		Einfachbindung	-H	
39		Einfachbindung	-H	
40		Einfachbindung	-H	
41		Einfachbindung	-H	
42	-H	Einfachbindung	-Phenyl	
43	-H	Einfachbindung	-CH ₂ CO ₂ -Et	
44	-H	Einfachbindung	-CH ₂ CO ₂ H	

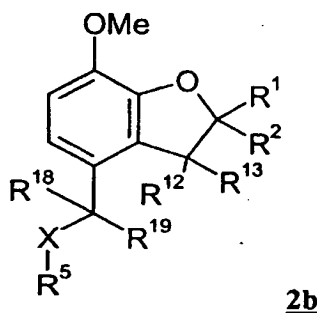
Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in denen R³ Wasserstoff und R⁴ Methoxy bedeutet und in denen A für Sauerstoff, B für die Gruppe -C(R¹²)(R¹³)- und D für die Gruppe -C(R¹⁸)(R¹⁹)-X- steht, weisen die allgemeine Formel 2b

5



auf.

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum 1 in Kombination mit einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2b



5 worin

R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder 4-Pyridyl, oder
gemeinsam mit R² eine Butylen-Brücke;

10 R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder
gemeinsam mit R¹ eine Butylen-Brücke, oder
gemeinsam mit R¹³ eine Einfachbindung;

R⁵ 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;

R¹² Wasserstoff oder Methyl;

15 R¹³ Wasserstoff oder
gemeinsam mit R² eine Einfachbindung;

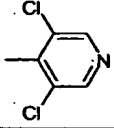
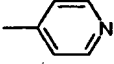
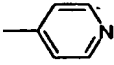
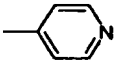
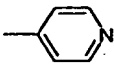
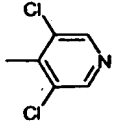
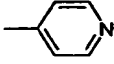
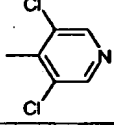
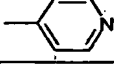
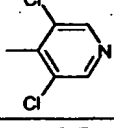
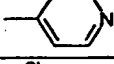
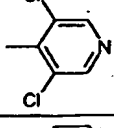
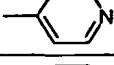
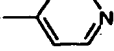
R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl;

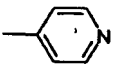
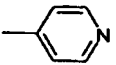
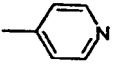
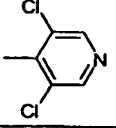
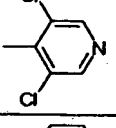
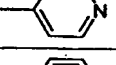
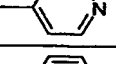
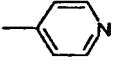
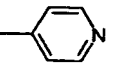
R¹⁹ Wasserstoff, Methoxy, Phenyl oder CN;

20 X -CH₂-, -S- oder -NH- bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen
optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form
ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches neben
einem Anticholinergikum 1 eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der
allgemeinen Formel 2b enthält, die ausgewählt ist aus den Verbindungen gemäß Tabelle 2.

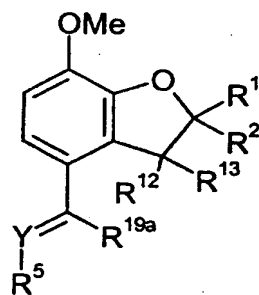
Tabelle 2: Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2b

Beispiel	R ¹	R ²	R ¹³	R ¹²	X	R ¹⁸	R ¹⁹	R ⁵
45	-Me	-Me	-H	-H	-CH ₂ -	-H	-H	
46	-Me	-Me	-H	-H	-CH ₂ -	-H	-H	
47	-Me	-Me	-H	-H	-CH ₂ -	-H	-Ph	
48	-Me	-Me	-H	-H	-S-	-H	-H	
49	-Me	-Me	-H	-H	-S-	-H	-Ph	
50	-Et	-Et	-H	-H	-CH ₂ -	-H	-H	
51	-Et	-Et	-H	-H	-CH ₂ -	-H	-H	
52	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	-CH ₂ -	-H	-H	
53	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	-CH ₂ -	-H	-H	
54	-(CH ₂) ₅ -		-H	-H	-CH ₂ -	-H	-H	
55	-(CH ₂) ₅ -		-H	-H	-CH ₂ -	-H	-H	
56	-H	-H	-H	-Me	-CH ₂ -	-H	-H	
57	-H	-H	-H	-Me	-CH ₂ -	-H	-H	
58	-H	-H	-H	-Me	-CH ₂ -	-H	-Ph	

59	-H	-H	-H	-Me	-S-	-H	-H	
60	-H	-H	-H	-Me	-S-	-H	-Ph	
61	-H	-H	-H	-Me	-NH-	-H	-H	
62	-Me	-Me	-H	-H	-CH ₂ -	-H	-OMe	
63	-Me	-Me	-H	-H	-CH ₂ -	-H	-CN	
64	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	-CH ₂ -	-H	-CN	
65	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	-CH ₂ -	-Me	-CN	
66		Einfach- bindung		-H	-CH ₂ -	-H	-Ph	

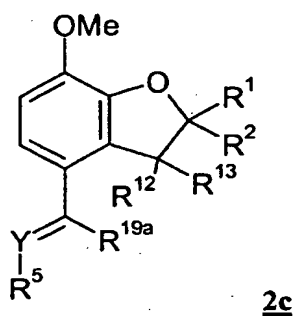
Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in denen R³ Wasserstoff und R⁴ Methoxy bedeutet und in denen A für Sauerstoff, B für die Gruppe -C(R¹²)(R¹³)- und D für die Gruppe -C(R^{19a})=Y- steht, weisen die allgemeine Formel 2c

5

2c

auf.

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum 1 in Kombination mit einer oder mehrer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2c



5 worin

R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, oder
gemeinsam mit R^2 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;

R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder
10 gemeinsam mit R^1 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke, oder
gemeinsam mit R^{13} eine Einfachbindung;

R^5 3-Methoxycarbonylphenyl, 4-Methoxycarbonylphenyl, 3-Carboxyphenyl,
4-Carboxyphenyl, CN, -COOEt, 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;

R^{12} Wasserstoff oder Methyl;

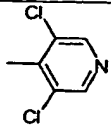
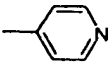
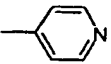
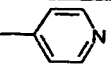
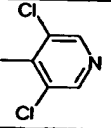
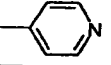
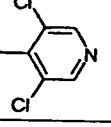
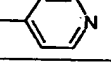
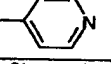
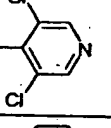
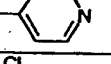
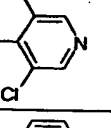
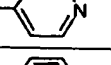

15 R^{13} Wasserstoff oder
gemeinsam mit R^2 eine Einfachbindung;

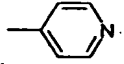
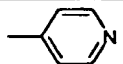
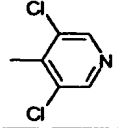
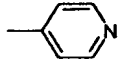
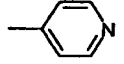
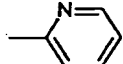
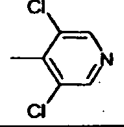
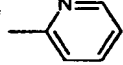
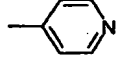
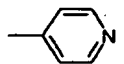
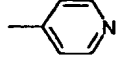
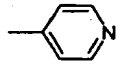
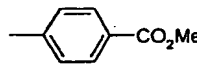
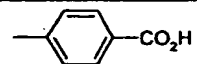
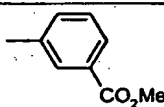
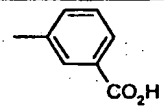
R^{19a} Wasserstoff, Methyl oder Phenyl;

Y CH, CCN, CCOOEt oder CHCONH bedeuten können, gegebenenfalls in Form der
einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls
20 in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

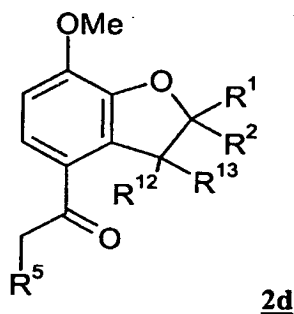
Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches neben
einem Anticholinergikum 1 eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der
allgemeinen Formel 2c enthält, die ausgewählt ist aus den Verbindungen gemäß Tabelle 3.

Tabelle 3: Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2c

Beispiel	R ¹	R ²	R ¹³	R ¹²	Y	R ^{19a}	R ⁵
67	-Me	-Me	-H	-H	CH	-H	
68	-Me	-Me	-H	-H	CH	-H	
69	-Me	-Me	-H	-H	CH	-Me	
70	-Me	-Me	-H	-H	CH	-Ph	
71	-Et	-Et	-H	-H	CH	-H	
72	-Et	-Et	-H	-H	CH	-H	
73	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	CH	-H	
74	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	CH	-H	
75	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	CH	-Me	
76	-(CH ₂) ₅ -		-H	-H	CH	-H	
77	-(CH ₂) ₅ -		-H	-H	CH	-H	
78	-H	-H	-H	-Me	CH	-H	
79	-H	-H	-H	-Me	CH	-H	
80	-H	-H	-H	-Me	CH	-Ph	

81	-Ph	Einfach- bindung		-H	CH	-H	
82		Einfach- bindung		-H	CH	-H	
83		Einfach- bindung		-H	CH	-H	
84		Einfach- bindung		-H	CH	-H	
85		Einfach- bindung		-H	CH	-H	
86	-Me	-Me	-H	-H	CCN	-H	
87	-Me	-Me	-H	-H	CCO ₂ Et	-H	
88	-Me	-Me	-H	-H	CCN	-H	-CN
89	-Me	-Me	-H	-H	CCN	-H	-CO ₂ Et
90	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	CHCONH	-H	
91	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	CHCONH	-H	
92	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	CHCONH	-H	
93	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	CHCONH	-H	
94	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	CHCONH	-H	

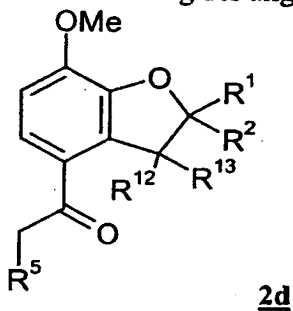
Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in denen R³ Wasserstoff und R⁴ Methoxy bedeutet und in denen A für Sauerstoff, B für die Gruppe -C(R¹²)(R¹³)- und D für die Gruppe -CO-CH₂- steht, weisen die allgemeine Formel 2d



5

auf.

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum 1 in Kombination mit
 10 einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2d



worin

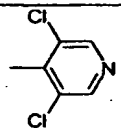
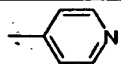
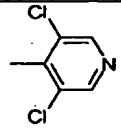
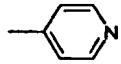
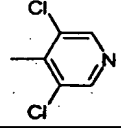
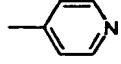
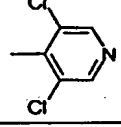
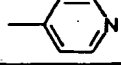
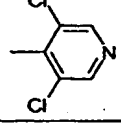
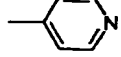
- R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Butyl, i-Butyl, Phenyl, 2-Ethylphenyl, 2-i-Propylphenyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, -CO-Phenyl, CN, oder
 15 gemeinsam mit R² eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
 R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder
 gemeinsam mit R¹ eine Butylen- oder Pentylen-Brücke, oder
 gemeinsam mit R¹³ eine Einfachbindung oder eine Butylenbrücke;
 R⁵ Phenyl, 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
 20 R¹² Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder -CH₂-COR^x;
 R¹³ Wasserstoff oder
 gemeinsam mit R² eine Einfachbindung oder eine Butylenbrücke;

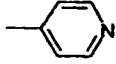
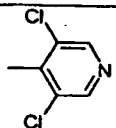
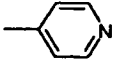
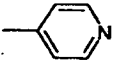
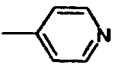
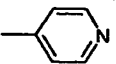
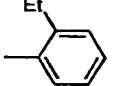
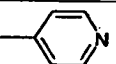
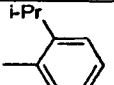
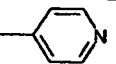
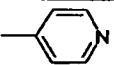
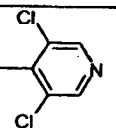
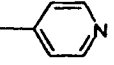
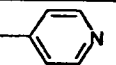
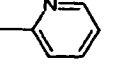
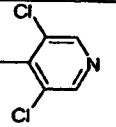
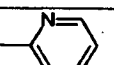
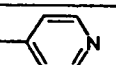

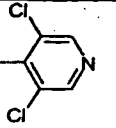

R^x Ethoxy bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

- 5 Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches neben einem Anticholinergikum 1 eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der allgemeinen Formel 2d enthält, die ausgewählt ist aus den Verbindungen gemäß Tabelle 4.

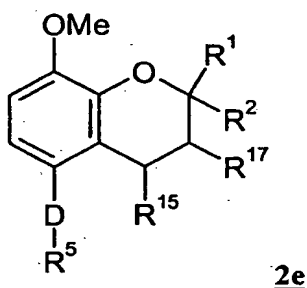
Tabelle 4: Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2d

10.

Beispiel	R ¹	R ²	R ¹³	R ¹²	R ⁵
95	-Me	-Me	-H	-H	
96	-Me	-Me	-H	-H	
97	-Et	-Et	-H	-H	
98	-Et	-Et	-H	-H	
99	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	
100	-(CH ₂) ₄ -		-H	-H	
101	-(CH ₂) ₅ -		-H	-H	
102	-(CH ₂) ₅ -		-H	-H	
103	-H	-H	-H	-Me	
104	-H	-H	-H	-Me	

105	-H	-(CH ₂) ₄ -	-H	
106	-CN	Einfachbindung	-H	
107	-COPhenyl	Einfachbindung	-H	-Phenyl
108	-COPhenyl	Einfachbindung	-H	
109	-n-Bu	Einfachbindung	-H	
110	-i-Bu	Einfachbindung	-H	
111	-Phenyl	Einfachbindung	-H	
112		Einfachbindung	-H	
113		Einfachbindung	-H	
114		Einfachbindung	-H	
115		Einfachbindung	-H	
116		Einfachbindung	-H	
117		Einfachbindung	-H	
118	-H	Einfachbindung	-Ph	
119	-H	Einfachbindung	-CH ₂ -CO ₂ Et	
120	-H	Einfachbindung	-CH ₂ -CO ₂ Et	

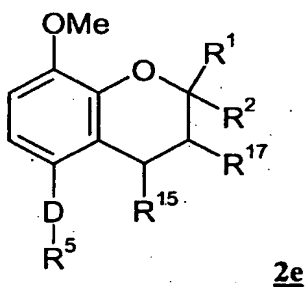
Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in denen R^3 Wasserstoff und R^4 Methoxy bedeutet und in denen A für Sauerstoff und B für die Gruppe $-\text{CH}(\text{R}^{15})-\text{CH}(\text{R}^{17})-$ steht, weisen die allgemeine Formel 2e



5

auf.

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum 1 in Kombination mit
 10 einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2e



worin

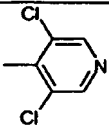
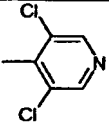
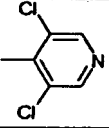
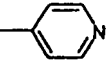
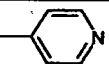
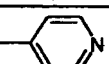
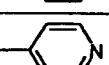
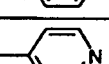
- 15 R^1 Methyl oder
 gemeinsam mit R^2 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
 R^2 Methyl oder
 gemeinsam mit R^1 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
 R^5 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
 D eine Gruppe ausgewählt aus $-\text{CONH}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$;
 20 R^{15} Wasserstoff oder
 gemeinsam mit R^{17} eine Einfachbindung;

R^{17} Wasserstoff oder
gemeinsam mit R^{15} eine Einfachbindung bedeuten können gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

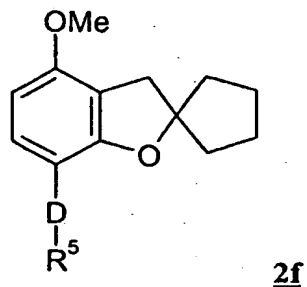
5

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches neben einem Anticholinergikum 1 eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der allgemeinen Formel 2e enthält, die ausgewählt ist aus den Verbindungen gemäß Tabelle 5.

10 Tabelle 5: Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2e

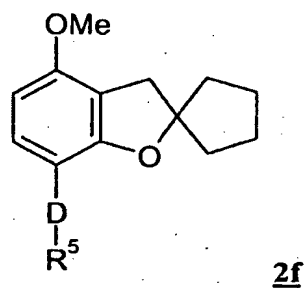
Beispiel	R^1	R^2	R^{15}	R^{17}	D	R^5
121	-Me	-Me	Einfachbindung		CONH	
122	-Me	-Me	-H	-H	CONH	
123	$-(CH_2)_4-$		Einfachbindung		CONH	
124	$-(CH_2)_4-$		-H	-H	CONH	
125	$-(CH_2)_4-$		-H	-H	CH=CH	
126	$-(CH_2)_5-$		-H	-H	CH=CH	
127	$-(CH_2)_4-$		-H	-H	COCH ₂	
128	$-(CH_2)_5-$		-H	-H	COCH ₂	

15 Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in denen R^3 Wasserstoff und R^4 Methoxy bedeutet, in denen A für $-CH_2-$ und B für Sauerstoff steht und in denen R^1 und R^2 gemeinsam eine Butylenbrücke bilden, weisen die allgemeine Formel 2f



auf.

- 5 Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum **1** in Kombination mit einer oder mehreren, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel **2f**



10 worin

R^5 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;

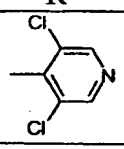
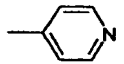
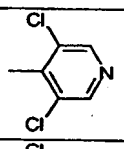
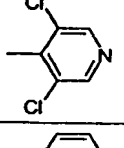
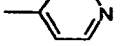
D eine Gruppe ausgewählt aus -CONH-, -CO-CH₂- oder -CH=CH- bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen

15 Säureadditionssalze.

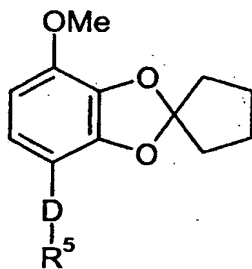
Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches neben einem Anticholinergikum **1** eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der allgemeinen Formel **2f** enthält, die ausgewählt ist aus den Verbindungen gemäß Tabelle 6.

20

Tabelle 6: Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2f

Beispiel	D	R ⁵
129	CONH	
130	CONH	
131	CH=CH	
132	COCH ₂	
133	COCH ₂	

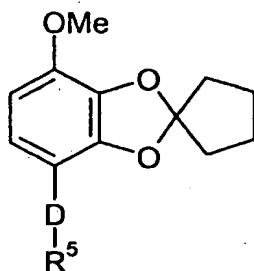
- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in denen R³ Wasserstoff und R⁴ Methoxy bedeutet, in denen A und B für Sauerstoff stehen und R¹ und R² gemeinsam eine Butylenbrücke bilden, weisen die allgemeine Formel 2g

2g

10 auf.

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum 1 in Kombination mit einer oder mehreren, bevorzugt einer Verbindung der allgemeinen Formel 2g

15

**2g**

worin

R^5 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;

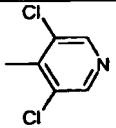
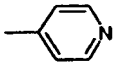
D eine Gruppe ausgewählt aus $-CH_2-CH_2-$, $-CH(Ph)-CH_2-$, $-CONH-$,

- 5 $-CO-CH_2-$, $-CH=CH-$ oder $-C(Ph)=CH-$ bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

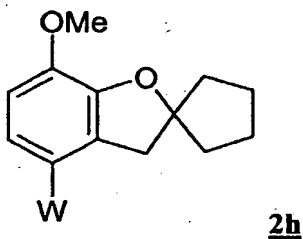
- 10 Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches neben einem Anticholinergikum **1** eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der allgemeinen Formel **2g** enthält, die ausgewählt ist aus den Verbindungen gemäß Tabelle 7.

Tabelle 7: Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel **2g**

Beispiel	D	R^5
134	CONH	
135	CONH	
136	CH_2CH_2	
137	$CHPhCH_2$	
138	$CH=CH$	
139	$CPh=CH$	

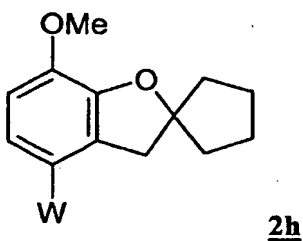
140	COCH ₂	
141	COCH ₂	

- Verbindungen der allgemeinen Formel 2, in denen R³ Wasserstoff und R⁴ Methoxy bedeutet, in denen A für Sauerstoff und B für -CH₂- steht, in denen und R¹ und R² gemeinsam eine Butylenbrücke bilden und in denen die Gruppe -D-R⁵ für die Gruppe W steht, weisen die allgemeine Formel 2h



auf.

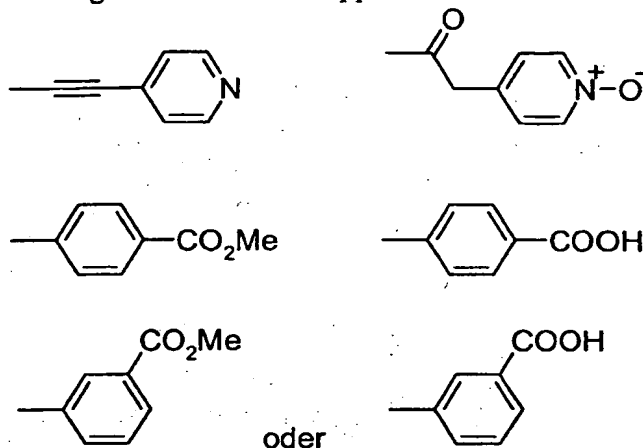
- 10 Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Anticholinergikum 1 in Kombination mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 2h



- 15 worin

W

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches neben einem Anticholinergikum 1 eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der allgemeinen Formel 2h enthält, die ausgewählt ist aus den Verbindungen gemäß Tabelle 8.

Tabelle 8: Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 2h

Beispiel	W
142	
143	
144	
145	
146	



Eine Bezugnahme auf die vorstehenden Verbindungen 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von 2 gebildet werden können, werden

5 erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der

10 Verbindungen 2 die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, und Methansulfonat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Anticholinergika 1 Salze verstanden, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen,

15 Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt sind dabei Tiotropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen Bestandteile dar. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine Bezugnahme auf vorstehende Kationen durch Verwendung der Bezeichnung 1' anzusehen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1

20 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf die Bestandteile 1' (Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium) mit ein.

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als

25 Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat oder para-Toluolsulfonat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Salzen 1 das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind Salze 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

30 Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung
5 auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a (auch TG134a genannt), HFA227 (auch TG227 genannt) oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

10

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Besonders bevorzugt gelangt bei den Salzen 1 das kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat zur Anwendung.

15

Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

20

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält.

25

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie
30 deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis.

30

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen,

35

insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie

deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, durch simultane oder sukzessive Applikation.

5 In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der
10 Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt
15 von 1:250 bis 40:1, liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiumsalz als Verbindung 1 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem Tiotropium 1' und 2 in Verhältnissen von 1:150 bis 30:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 20:1 enthalten sind.

20 Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1' und Verbindung der Formel 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:

1:80; 1:79; 1:78; 1:77; 1:76; 1:75; 1:74; 1:73; 1:72; 1:71; 1:70; 1:69; 1:68; 1:67; 1:66;
1:65; 1:64; 1:63; 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51;
25 1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36;
1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21;
1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4;
1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1;
17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

30 Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1500µg, ferner bevorzugt von 50 bis 1200µg pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise enthalten
35 erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und

Verbindung der Formel 2, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg, 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg, 1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg, 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg oder ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. +/- 2,5µg schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und Verbindung der Formel 2 enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg 1' und 25µg 2, 5µg 1' und 50µg 2, 5µg 1' und 100µg 2, 5µg 1' und 200µg 2, 5µg 1' und 300µg 2, 5µg 1' und 400µg 2, 5µg 1' und 500µg 2, 5µg 1' und 600µg 2, 5µg 1' und 700µg 2, 5µg 1' und 800µg 2, 5µg 1' und 900µg 2, 5µg 1' und 1000µg 2, 10µg 1' und 25µg 2, 10µg 1' und 50µg 2, 10µg 1' und 100µg 2, 10µg 1' und 200µg 2, 10µg 1' und 300µg 2, 10µg 1' und 400µg 2, 10µg 1'

und 500µg 2, 10µg 1' und 600µg 2, 10µg 1' und 700µg 2, 10µg 1' und 800µg 2, 10µg 1' und 900µg 2, 10µg 1' und 1000µg 2, 18µg 1' und 25µg 2, 18µg 1' und 50µg 2, 18µg 1' und 100µg 2, 18µg 1' und 200µg 2, 18µg 1' und 300µg 2, 18µg 1' und 400µg 2, 18µg 1' und 500µg 2, 18µg 1' und 600µg 2, 18µg 1' und 700µg 2, 18µg 1' und 800µg 2, 18µg 1' und 900µg 2, 18µg 1' und 1000µg 2, 20µg 1' und 25µg 2, 20µg 1' und 50µg 2, 20µg 1' und 100µg 2, 20µg 1' und 200µg 2, 20µg 1' und 300µg 2, 20µg 1' und 400µg 2, 20µg 1' und 500µg 2, 20µg 1' und 600µg 2, 20µg 1' und 700µg 2, 20µg 1' und 800µg 2, 20µg 1' und 900µg 2, 20µg 1' und 1000µg 2, 36µg 1' und 25µg 2, 36µg 1' und 50µg 2, 36µg 1' und 100µg 2, 36µg 1' und 200µg 2, 36µg 1' und 300µg 2, 36µg 1' und 400µg 2, 36µg 1' und 500µg 2, 36µg 1' und 600µg 2, 36µg 1' und 700µg 2, 36µg 1' und 800µg 2, 36µg 1' und 900µg 2, 36µg 1' und 1000µg 2, 40µg 1' und 25µg 2, 40µg 1' und 50µg 2, 40µg 1' und 100µg 2, 40µg 1' und 200µg 2, 40µg 1' und 300µg 2, 40µg 1' und 400µg 2, 40µg 1' und 500µg 2 oder 40µg 1' und 600µg 2, 40µg 1' und 700µg 2, 40µg 1' und 800µg 2, 40µg 1' und 900µg 2, 40µg 1' und 1000µg 2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6µg 1 und 25µg 2, 6µg 1 und 50µg 2, 6µg 1 und 100µg 2, 6µg 1 und 200µg 2, 6µg 1 und 300µg 2, 6µg 1 und 400µg 2, 6µg 1 und 500µg 2, 6µg 1 und 600µg 2, 6µg 1 und 700µg 2, 6µg 1 und 800µg 2, 6µg 1 und 900µg 2, 6µg 1 und 1000µg 2, 12µg 1 und 25µg 2, 12µg 1 und 50µg 2, 12µg 1 und 100µg 2, 12µg 1 und 200µg 2, 12µg 1 und 300µg 2, 12µg 1 und 400µg 2, 12µg 1 und 500µg 2, 12µg 1 und 600µg 2, 12µg 1 und 700µg 2, 12µg 1 und 800µg 2, 12µg 1 und 900µg 2, 12µg 1 und 1000µg 2, 21,7µg 1 und 25µg 2, 21,7µg 1 und 50µg 2, 21,7µg 1 und 100µg 2, 21,7µg 1 und 200µg 2, 21,7µg 1 und 300µg 2, 21,7µg 1 und 400µg 2, 21,7µg 1 und 500µg 2, 21,7µg 1 und 600µg 2, 21,7µg 1 und 700µg 2, 21,7µg 1 und 800µg 2, 21,7µg 1 und 900µg 2, 21,7µg 1 und 1000µg 2, 24,1µg 1 und 25µg 2, 24,1µg 1 und 50µg 2, 24,1µg 1 und 100µg 2, 24,1µg 1 und 200µg 2, 24,1µg 1 und 300µg 2, 24,1µg 1 und 400µg 2, 24,1µg 1 und 500µg 2, 24,1µg 1 und 600µg 2, 24,1µg 1 und 700µg 2, 24,1µg 1 und 800µg 2, 24,1µg 1 und 900µg 2, 24,1µg 1 und 1000µg 2, 43,3µg 1 und 25µg 2, 43,3µg 1 und 50µg 2, 43,3µg 1 und 100µg 2, 43,3µg 1 und 200µg 2, 43,3µg 1 und 300µg 2, 43,3µg 1 und 400µg 2, 43,3µg 1 und 500µg 2, 43,3µg 1 und 600µg 2, 43,3µg 1 und 700µg 2, 43,3µg 1 und 800µg 2, 43,3µg 1 und 900µg 2, 43,3µg 1 und 1000µg 2, 48,1µg 1 und 25µg 2, 48,1µg 1 und 50µg 2, 48,1µg 1 und 100µg 2, 48,1µg 1 und 200µg 2, 48,1µg 1 und 300µg 2,

48,1µg 1 und 400µg 2, 48,1µg 1 und 500µg 2, 48,1µg 1 und 600µg 2, 48,1µg 1 und 700µg 2, 48,1µg 1 und 800µg 2, 48,1µg 1 und 900µg 2 oder 48,1µg 1 und 1000µg 2.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination
 5 verwendet, in der 1 Tiotropiumbromidmonohydrat bedeutet, entsprechen die vorstehend
 beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den
 nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6,2µg 1 und 25µg 2,
 6,2µg 1 und 50µg 2, 6,2µg 1 und 100µg 2, 6,2µg 1 und 200µg 2, 6,2µg 1 und 300µg 2,
 6,2µg 1 und 400µg 2, 6,2µg 1 und 500µg 2, 6,2µg 1 und 600µg 2, 6,2µg 1 und 700µg 2,
 10 6,2µg 1 und 800µg 2, 6,2µg 1 und 900µg 2, 6,2µg 1 und 1000µg 2, 12,5µg 1 und 25µg 2,
 12,5µg 1 und 50µg 2, 12,5µg 1 und 100µg 2, 12,5µg 1 und 200µg 2, 12,5µg 1 und 300µg
2, 12,5µg 1 und 400µg 2, 12,5µg 1 und 500µg 2, 12,5µg 1 und 600µg 2, 12,5µg 1 und
 700µg 2, 12,5µg 1 und 800µg 2, 12,5µg 1 und 900µg 2, 12,5µg 1 und 1000µg 2, 22,5µg 1
 und 25µg 2, 22,5µg 1 und 50µg 2, 22,5µg 1 und 100µg 2, 22,5µg 1 und 200µg 2, 22,5µg 1
 15 und 300µg 2, 22,5µg 1 und 400µg 2, 22,5µg 1 und 500µg 2, 22,5µg 1 und 600µg 2, 22,5µg
1 und 700µg 2, 22,5µg 1 und 800µg 2, 22,5µg 1 und 900µg 2, 22,5µg 1 und 1000µg 2,
 25µg 1 und 25µg 2, 25µg 1 und 50µg 2, 25µg 1 und 100µg 2, 25µg 1 und 200µg 2, 25µg 1
 und 300µg 2, 25µg 1 und 400µg 2, 25µg 1 und 500µg 2, 25µg 1 und 600µg 2, 25µg 1 und
 700µg 2, 25µg 1 und 800µg 2, 25µg 1 und 900µg 2, 25µg 1 und 1000µg 2, 45µg 1 und
 20 25µg 2, 45µg 1 und 50µg 2, 45µg 1 und 100µg 2, 45µg 1 und 200µg 2, 45µg 1 und 300µg
2, 45µg 1 und 400µg 2, 45µg 1 und 500µg 2, 45µg 1 und 600µg 2, 45µg 1 und 700µg 2,
 45µg 1 und 800µg 2, 45µg 1 und 900µg 2, 45µg 1 und 1000µg 2, 50µg 1 und 25µg 2,
 50µg 1 und 50µg 2, 50µg 1 und 100µg 2, 50µg 1 und 200µg 2, 50µg 1 und 300µg 2, 50µg
1 und 400µg 2, 50µg 1 und 500µg 2, 50µg 1 und 600µg 2, 50µg 1 und 700µg 2, 50µg 1
 25 und 800µg 2, 50µg 1 und 900µg 2 oder 50µg 1 und 1000µg 2.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt
 bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren
 Darreichungsformen bereitgestellt werden.
 30 Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgas haltige
 Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Erfindungsgemäße
 Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den
 genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit
 physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung
 35 sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile,

gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil
5 der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

10

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen:

Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose,
15 Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt
20 Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll
25 erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5
30 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten
35 Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1

und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe
5 bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227
10 und Mischungen derselben.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All
15 diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2
20 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor, weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.
25

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen
30 Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem
35 geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die

eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

5

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und
10 Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders
15 bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders
20 geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die
25 Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner
30 besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder
35 Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese

Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

5

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole -
10 insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann,
15 um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren,
20 Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

25

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

30 Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in

Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

- 5 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

- 10 Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen
15 Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

- 20 Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

- 25 Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der
30 Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

- 35 Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im
- 5 Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

10

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der

15 Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

20

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik

25 hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte

30 Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen

35 der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung

Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

- 5 Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer. Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.
- 10 Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.
- 15 Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.
- 20 Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.
- 25
- 30

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

5 Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb
10 des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der
15 Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des
20 Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

25 Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

30 In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b
35 zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte
5 Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem
10 Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

15 Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter
20 hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet
25 das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen
Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

30 Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereich von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse
35 ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

- Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.
- Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

- Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

Tiotropiumbromid:

- 5 Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben, erhalten werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener Vorgehensweise erhältlich.

- 10 In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird
- 15 wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren
- 20 vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet. Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)
- 25 Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Formulierungsbeispiele

A) Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromid	21,7
Verbindung 2	200
Lactose	4778,3
Summe	5000

5

2)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromid	21,7
Verbindung 2	125
Lactose	4853,3
Summe	5000

10 3)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromid x H_2O	22,5
Verbindung 2	250
Lactose	4727,5
Summe	5000

4)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromid	21,7
Verbindung 2	250
Lactose	4728,3
Summe	5000

5)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
Verbindung 2	495
Lactose	4482,5
Summe	5000

5 6)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromid	21,7
Verbindung 2	400
Lactose	4578,3
Summe	5000

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

10

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,015
Verbindung 2	0,066
Sojalecithin	0,2
TG134a : TG227 = 2:3	ad 100

2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Verbindung 2	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

3) Suspensionsaerosol:

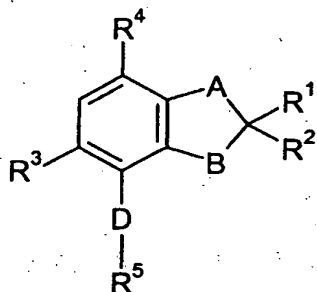
Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Verbindung 2	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

5 4) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Verbindung 2	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika (1) in Kombination mit einer oder mehrerer, bevorzugt einer Verbindung
 5 der allgemeinen Formel (2).

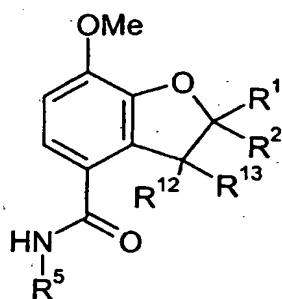


2

worin

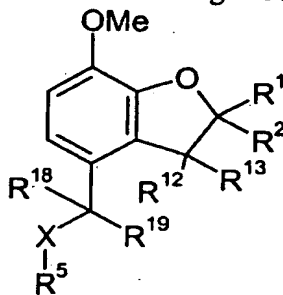
- R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Butyl, i-Butyl, Phenyl, 2-Ethylphenyl,
 2-i-Propylphenyl, Benzyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, -CO-Phenyl, CN oder
 10 gemeinsam mit R² eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
 R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder
 gemeinsam mit R¹ eine Butylen- oder Pentylen-Brücke, oder
 gemeinsam mit R¹³ eine Einfachbindung oder eine Butylenbrücke;
 R³ Wasserstoff;
 15 R⁴ Methoxy;
 R⁵ Cyclohexyl, Phenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 4-Methoxycarbonylphenyl,
 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, CN, -COOH, -COOMe, -COOEt,
 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl, 4-Pyridyl oder
 4-Pyridyl-N-oxid;
 20 A Sauerstoff oder -CH₂-;
 B Sauerstoff oder eine der Gruppen -C(R¹²)(R¹³)- oder -CH(R¹⁵)-CH(R¹⁷)-;
 D eine Gruppe ausgewählt aus -CH₂-CH₂-, -CH(Ph)-CH₂-, -CONH-,
 -CO-CH₂-, -CH=CH-, -C(Ph)=CH-, -C(CR¹⁸)(CR¹⁹)-X-, -C(R^{19a})=Y-,
 -C≡C- oder Phenylen;
 25 R¹² Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl oder -CH₂-COR^x;
 R¹³ Wasserstoff oder
 gemeinsam mit R² eine Einfachbindung oder eine Butylenbrücke;
 R¹⁵ Wasserstoff oder
 gemeinsam mit R¹⁷ eine Einfachbindung;

- R^{17} Wasserstoff oder
 gemeinsam mit R^{15} eine Einfachbindung;
 R^{18} Wasserstoff oder Methyl;
 R^{19} Wasserstoff, Methoxy, Phenyl oder CN;
 5 R^{19a} Wasserstoff, Methyl oder Phenyl;
 R^x Hydroxy, Ethoxy, Benzyloxy, 2-Phenylethyloxy, 4-Methylpiperazin-1-yl,
 4-Phenylpiperazin-1-yl, N-Tetrahydroisochinoliny, -NH-Phenyl, -NH-Benzyl,
 -NH-CH₂-(4-Methoxyphenyl), -NH-CH₂-(4-Fluorphenyl),
 -NH-CH₂-(4-Chlorphenyl), -NH-CH₂-(2-Chlorphenyl), -NH-(3-pyridyl)-,
 10 -NH-CH₂-(2-pyridyl), -NH-CH₂-(3-pyridyl), -NH-CH₂-(4-pyridyl),
 -NH-(3,5-dichlorpyridin-4-yl) oder -NH-(2-pyrimidinyl);
 X -CH₂-, -S- oder -NH-
 Y CH, CCN, CCOOEt oder CHCONH bedeuten können, gegebenenfalls in Form der
 einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls
 15 in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Form
 der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch
 verträglichen Hilfsstoff.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus
 20 der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen, Oxitropiums Salzen oder Ipratropiums Salzen,
 bevorzugt Tiotropiums Salzen.
- 3) Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des
 Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats oder para-Toluolsulfonats, bevorzugt in Form
 25 des Bromids enthalten ist.
- 4) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei
 der Verbindung der Formel 2 um eine Verbindung der Formel 2a handelt,

**2a**

worin

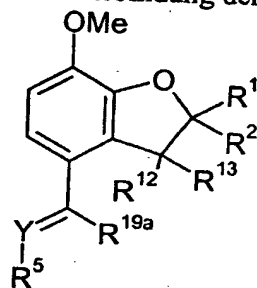
- R^1 Wasserstoff, n-Butyl, Benzyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, -CO-Phenyl oder CN;
 R^2 Wasserstoff oder
 5 R^2 gemeinsam mit R^{13} eine Einfachbindung;
 R^5 Cyclohexyl, Phenyl, 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
 R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl oder $-CH_2-COR^x$;
 R^{13} Wasserstoff oder
 R^{13} gemeinsam mit R^2 eine Einfachbindung;
 10 R^x Hydroxy, Ethoxy, Benzyloxy, 2-Phenylethoxy, 4-Methylpiperazin-1-yl,
 4-Phenylpiperazin-1-yl, N-Tetrahydroisochinoliny, -NH-Phenyl, -NH-Benzyl,
 -NH-CH₂-(4-Methoxyphenyl), -NH-CH₂-(4-Fluorphenyl),
 -NH-CH₂-(4-Chlorphenyl), -NH-CH₂-(2-Chlorphenyl), -NH-(3-pyridyl)-,
 -NH-CH₂-(2-pyridyl), -NH-CH₂-(3-pyridyl), -NH-CH₂-(4-pyridyl),
 15 -NH-(3,5-dichlorpyridin-4-yl) oder -NH-(2-pyrimidinyl) bedeuten können,
 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder
 Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen
 Säureadditionssalze.
- 20 5) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei
 der Verbindung der Formel **2** um eine Verbindung der Formel **2b** handelt,

**2b**

worin

- R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder 4-Pyridyl, oder
 gemeinsam mit R^2 eine Butylen-Brücke;
 R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder
 gemeinsam mit R^1 eine Butylen-Brücke, oder
 gemeinsam mit R^{13} eine Einfachbindung;
 R^5 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
 R^{12} Wasserstoff oder Methyl;
 R^{13} Wasserstoff oder
 gemeinsam mit R^2 eine Einfachbindung;
 R^{18} Wasserstoff oder Methyl;
 R^{19} Wasserstoff, Methoxy, Phenyl oder CN;
 X $-CH_2-$, $-S-$ oder $-NH-$ bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen
 optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form
 ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

- 6) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Verbindung der Formel 2 um eine Verbindung der Formel 2c handelt,

2c

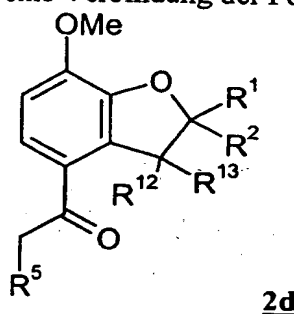
- worin
 R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, oder
 gemeinsam mit R^2 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
 R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder
 gemeinsam mit R^1 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke, oder
 gemeinsam mit R^{13} eine Einfachbindung;
 R^5 3-Methoxycarbonylphenyl, 4-Methoxycarbonylphenyl, 3-Carboxyphenyl,
 4-Carboxyphenyl, CN, $-COOEt$, 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
 R^{12} Wasserstoff oder Methyl;
 R^{13} Wasserstoff oder
 gemeinsam mit R^2 eine Einfachbindung;

R^{19a} Wasserstoff, Methyl oder Phenyl;

Y CH, CCN, CCOEt oder CHCONH bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

5

7) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Verbindung der Formel 2 um eine Verbindung der Formel 2d handelt,

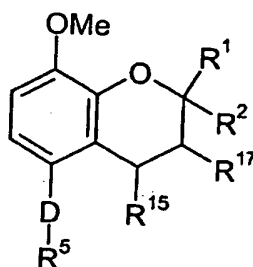


worin

- 10 R^1 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Butyl, i-Butyl, Phenyl, 2-Ethylphenyl, 2-i-Propylphenyl, 4-Pyridyl, 2-Pyridyl, -CO-Phenyl, CN, oder gemeinsam mit R^2 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
- R^2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, oder gemeinsam mit R^1 eine Butylen- oder Pentylen-Brücke, oder
- 15 gemeinsam mit R^{13} eine Einfachbindung oder eine Butylenbrücke;
- R^5 Phenyl, 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
- R^{12} Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder $-CH_2-COR^x$;
- R^{13} Wasserstoff oder gemeinsam mit R^2 eine Einfachbindung oder eine Butylenbrücke;
- 20 R^x Ethoxy bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

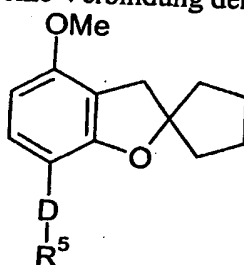
8) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Verbindung der Formel 2 um eine Verbindung der Formel 2e handelt,

25

2e

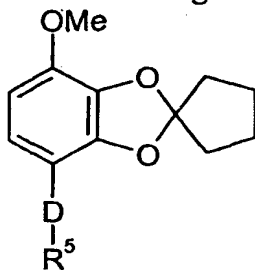
- worin
- R¹ Methyl oder
gemeinsam mit R² eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
- 5 R² Methyl oder
gemeinsam mit R¹ eine Butylen- oder Pentylen-Brücke;
- R⁵ 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
- D eine Gruppe ausgewählt aus -CONH-, -CO-CH₂- oder -CH=CH-;
- R¹⁵ Wasserstoff oder
- 10 R¹⁷ Wasserstoff oder
gemeinsam mit R¹⁵ eine Einfachbindung;
- R¹⁷ Wasserstoff oder
gemeinsam mit R¹⁵ eine Einfachbindung bedeuten können gegebenenfalls in Form
der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 15

9) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei
der Verbindung der Formel 2 um eine Verbindung der Formel 2f handelt,

2f

- worin
- 20 R⁵ 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;
- D eine Gruppe ausgewählt aus -CONH-, -CO-CH₂- oder -CH=CH- bedeuten können,
gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder
Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen
Säureadditionssalze.

10) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Verbindung der Formel 2 um eine Verbindung der Formel 2g handelt,

2g

5 worin

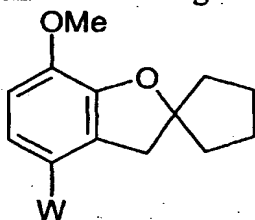
R^5 3,5-Dichlor-pyridin-4-yl oder 4-Pyridyl;

D eine Gruppe ausgewählt aus $-CH_2-CH_2-$, $-CH(Ph)-CH_2-$, $-CONH-$, $-CO-CH_2-$, $-CH=CH-$ oder $-C(Ph)=CH-$ bedeuten können, gegebenenfalls in Form der

einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls

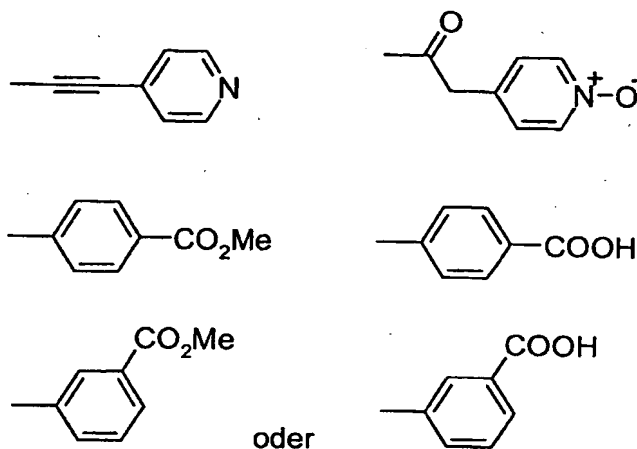
10 in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

11) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Verbindung der Formel 2 um eine Verbindung der Formel 2h handelt,

2h

15 worin

W ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



bedeuten können, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen derselben oder Racemate sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch
 5 verträglichen Säureadditionssalze.

12) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei
 10 getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

13) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt von 1:250
 bis 40:1 liegen.

14) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine
 15 einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1 und 2 von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg entspricht.

15) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es
 20 in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.

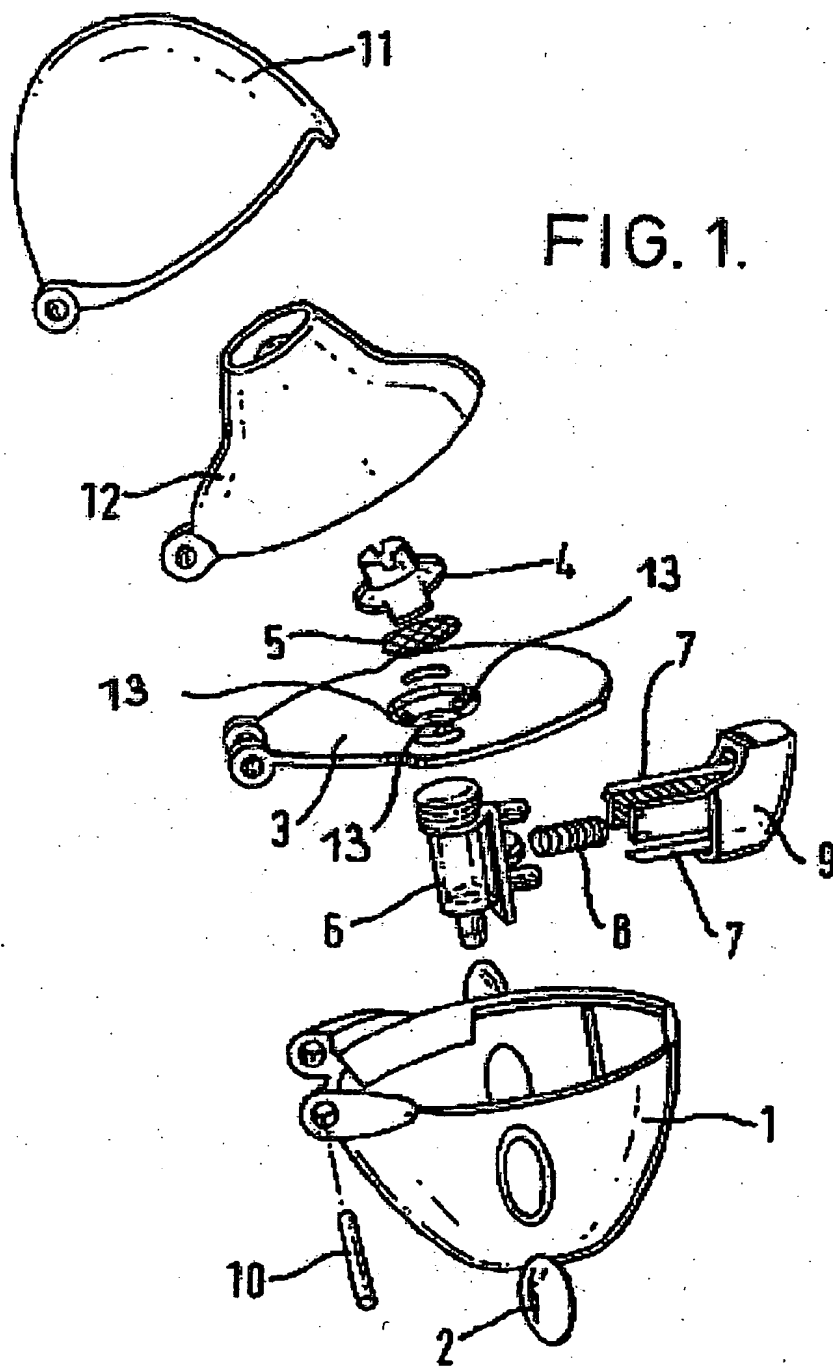
16) Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine
 Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige
 Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder
 25 -suspensionen handelt.

- 17) Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 18) Inhalationspulver nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 19) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 17 oder 18.
- 20) Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 21) Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 22) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 23) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 24) Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.

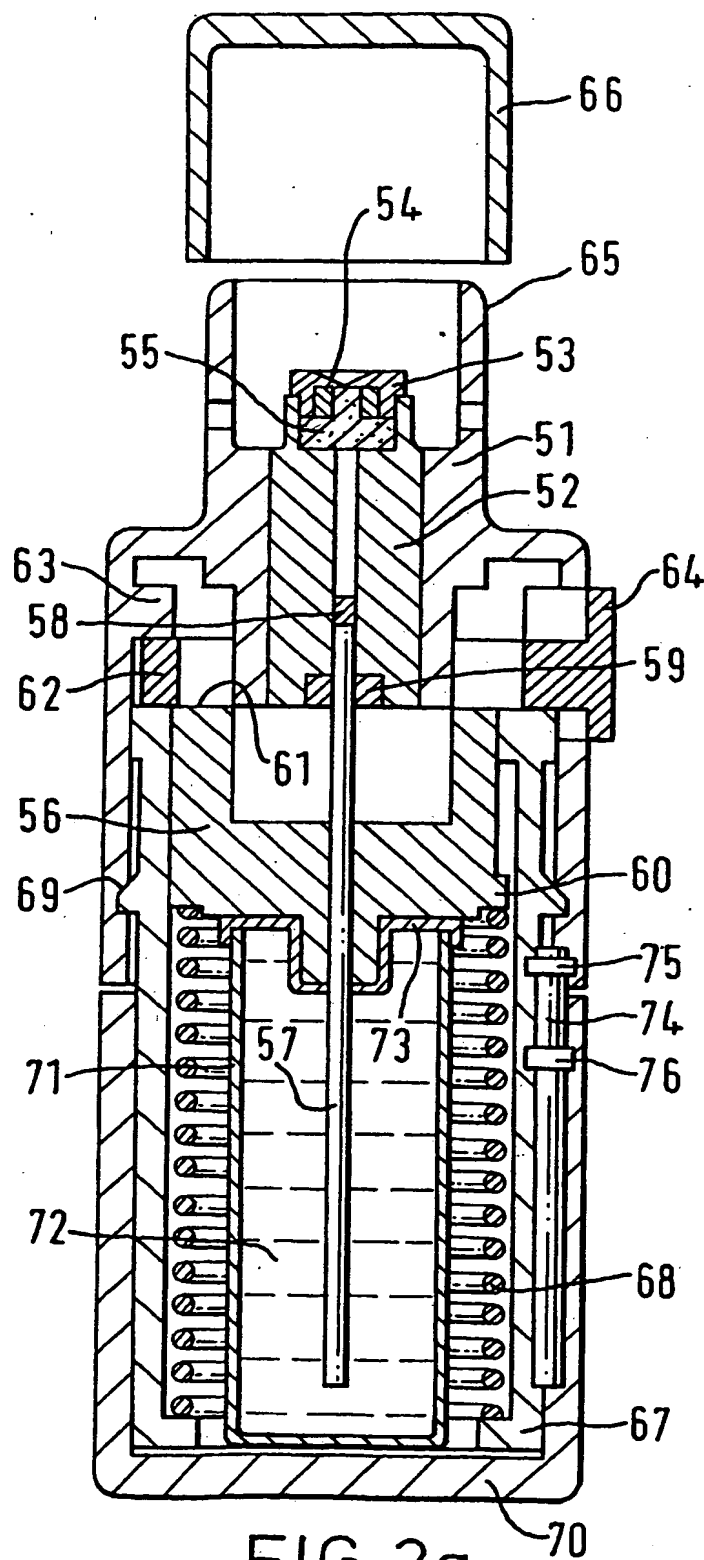
- 26) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 19 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 27) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 24 oder 25 zur
5 Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren
6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 28) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 25 zur
Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven
10 Atemwegserkrankungen.

1/3

FIG. 1.



2 / 3



3 / 3

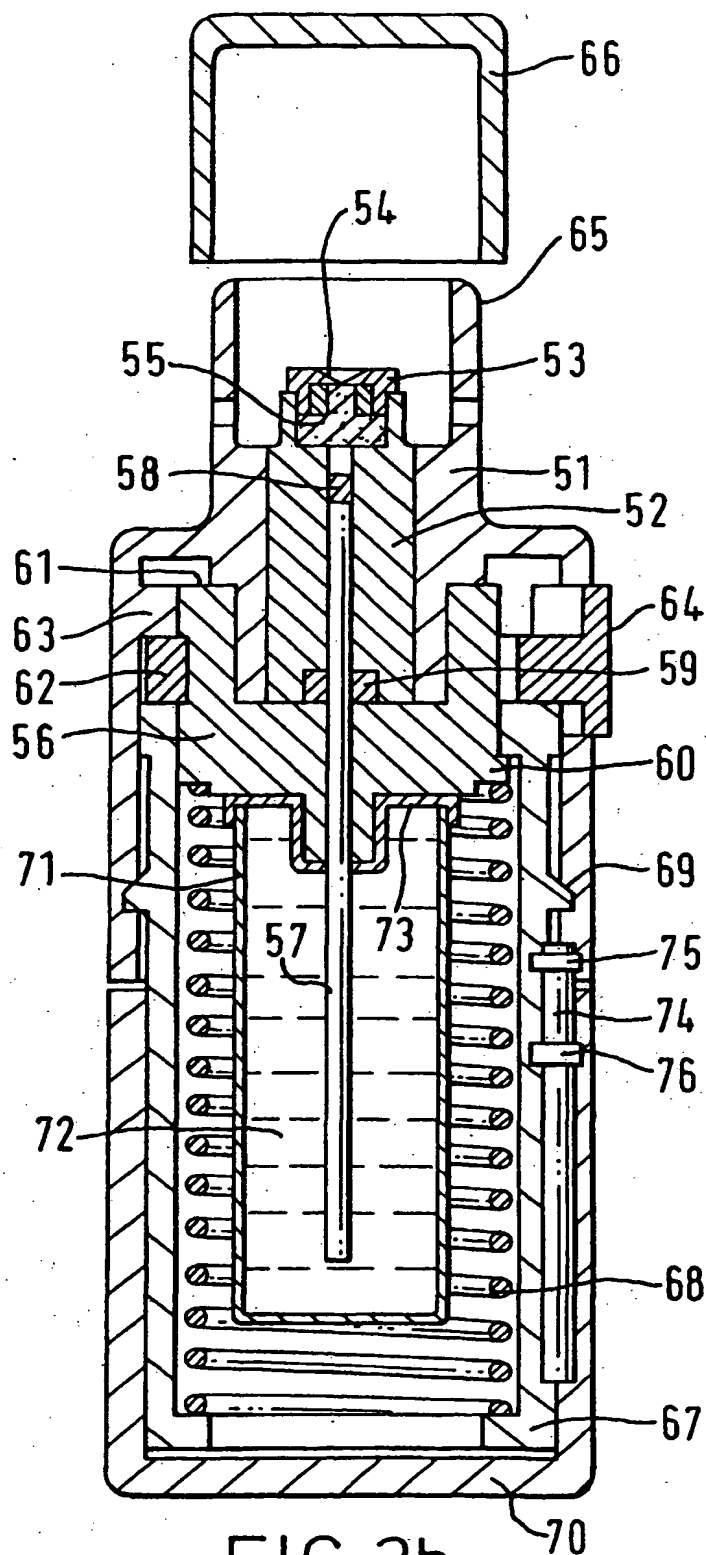


FIG. 2b.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/00961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/36 A61P11/00 A61P11/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 771 794 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 7 May 1997 (1997-05-07) abstract claim 1	1-28
A	& WO 96 36624 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 21 November 1996 (1996-11-21) cited in the application	1-28
A	WO 96 36625 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;ULRICH WOLF RUEDIGER (DE)) 21 November 1996 (1996-11-21) abstract; claims 1,9	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2003

Date of mailing of the international search report

22/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Taylor, G.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/00961

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0771794	A	07-05-1997	
		AU 705690 B2	27-05-1999
		AU 5702996 A	29-11-1996
		EP 0771794 A1	07-05-1997
		NO 970151 A	06-03-1997
		US 2002128290 A1	12-09-2002
		WO 9636624 A1	21-11-1996
WO 9636625	A	21-11-1996	
		AT 231501 T	15-02-2003
		AU 698028 B2	22-10-1998
		AU 5895496 A	29-11-1996
		CA 2221357 A1	21-11-1996
		DE 59610077 D1	27-02-2003
		WO 9636625 A1	21-11-1996
		EP 0828728 A1	18-03-1998
		JP 11505236 T	18-05-1999
		US 5902824 A	11-05-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/00961

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/36 A61P11/00 A61P11/08		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 771 794 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 7. Mai 1997 (1997-05-07) Zusammenfassung Anspruch 1	1-28
A	& WO 96 36624 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 21. November 1996 (1996-11-21) in der Anmeldung erwähnt	1-28
A	WO 96 36625 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;ULRICH WOLF RUEDIGER (DE)) 21. November 1996 (1996-11-21) Zusammenfassung; Ansprüche 1,9	1-28
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 12. Mai 2003		Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts 22/05/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Taylor, G.M.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Informationskennzeichen

PCT/EP 03/00961

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0771794	A	07-05-1997	AU 705690 B2	27-05-1999
			AU 5702996 A	29-11-1996
			EP 0771794 A1	07-05-1997
			NO 970151 A	06-03-1997
			US 2002128290 A1	12-09-2002
			WO 9636624 A1	21-11-1996
WO 9636625	A	21-11-1996	AT 231501 T	15-02-2003
			AU 698028 B2	22-10-1998
			AU 5895496 A	29-11-1996
			CA 2221357 A1	21-11-1996
			DE 59610077 D1	27-02-2003
			WO 9636625 A1	21-11-1996
			EP 0828728 A1	18-03-1998
			JP 11505236 T	18-05-1999
			US 5902824 A	11-05-1999

THIS PAGE BLANK (USPTO)